

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

Dewasa ini, perkembangan modifikasi molekul obat di dunia kefarmasian telah mengalami peningkatan yang cukup pesat. Hal ini dimaksudkan untuk memperoleh obat atau senyawa baru yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa induknya, yang diharapkan senyawa baru tersebut memiliki efek pengobatan yang lebih maksimal dan dapat memperkecil efek samping yang tidak menguntungkan. Salah satunya adalah obat penghilang rasa nyeri atau yang biasa disebut dengan obat analgesik (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Nyeri adalah gejala penyakit atau kerusakan yang sering terjadi. Walaupun nyeri sering berfungsi untuk mengingatkan, tetapi pasien merasakannya sebagai hal yang tak menyenangkan, menyiksa dan karena itu berusaha untuk bebas darinya. Nyeri dapat disebabkan oleh kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi dan fisik (kalor atau listrik). Rangsangan tersebut memicu pelepasan mediator nyeri seperti histamin, leukotrien dan prostaglandin (Mutschler, 1991).

Berdasarkan mekanisme kerja pada tingkat molekul, analgesik dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik narkotik dan analgesik non narkotik. Analgesik narkotik digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang sedang sampai berat dan analgesik non narkotik digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri yang ringan sampai sedang (Siswandono & Soekardjo, 2000). Analgesik non narkotik lebih banyak digunakan daripada analgesik narkotik karena mudah didapat tanpa resep dari dokter dan pada umumnya masyarakat menderita rasa nyeri yang ringan.

Obat analgesik antipiretik serta obat antiinflamasi non steroid (NSAIDs) merupakan kelompok obat yang banyak diresepkan dan juga

banyak digunakan tanpa resep dokter. Obat-obat ini merupakan suatu kelompok obat yang heterogen secara kimiawi. Walaupun demikian obat-obat ini memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping (Wilmana, 2007). Salah satu obat yang termasuk golongan NSAIDs adalah piroksikam (turunan oksikam) (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Penggolongan obat-obat NSAIDs secara kimiawi dibagi menjadi dua kelompok besar yaitu NSAIDs turunan asam karboksilat antara lain, derivat asam asetat (diklofenak, indometasin), derivat asam salisilat (aspirin, benorilat), derivat asam propionat (ibuprofen, ketoprofen) dan derivat asam fenamat (asam mefenamat). Sedangkan NSAIDs yang lainnya merupakan turunan asam enolat antara lain, derivat pirazolon (fenilbutazon) dan derivat oksikam (piroksikam) (Wilmana, 2007).

Telah dilakukan banyak modifikasi struktur molekul terhadap derivat salisilat dan acetaminophen, sehingga kali ini akan dilakukan penelitian terhadap golongan analgesik yang lain yaitu derivat oksikam (piroksikam). Piroksikam mempunyai aktivitas analgesik, antirematik dan anti radang kuat. Piroksikam dengan dosis yang cukup kecil mempunyai masa yang kerja panjang dengan waktu paruh rata-rata 50-60 jam sehingga memungkinkan pemberian dosis satu kali per hari (Katzung, 2002). Di samping keuntungan tersebut, piroksikam juga menyebabkan iritasi saluran cerna yang cukup besar. Efek samping tersebut merupakan akibat yang ditimbulkan oleh piroksikam sebagai NSAIDs non selektif COX, maka merupakan suatu tantangan bagi seorang farmasis untuk mengembangkan piroksikam menjadi senyawa obat yang memiliki aktivitas analgesik yang optimal dan mengurangi efek samping yang ditimbulkan.

Obat dengan efek terapi yang efektif serta aman sangat dibutuhkan oleh konsumen mengingat pentingnya efek terapeutik pada sasaran yang

tepat dan minimnya efek samping yang ditimbulkan. Keadaan ini didapat antara lain dengan modifikasi struktur senyawa obat dengan penambahan gugus yang bertujuan untuk mengetahui seberapa besar sumbangan gugus tersebut dalam meningkatkan aktivitas dari struktur yang diduduki (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Untuk pengembangan senyawa obat baru diperlukan HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas) yaitu suatu hubungan kuantitatif yang menjelaskan suatu struktur kimia dapat memberikan sumbangan aktivitas terhadap struktur induknya sehingga dengan penambahan tersebut, akan didapat suatu senyawa yang mempunyai aktivitas yang tinggi dan memberikan efek terapi yang maksimal (Siswandono & Soekardjo, 2000).

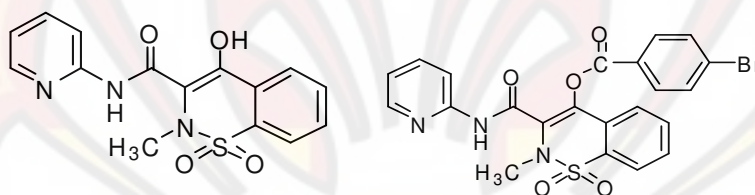
Aktivitas biologis suatu senyawa dipengaruhi oleh sifat kimia fisiknya, yaitu sifat lipofilik, elektronik dan sterik. Sifat lipofilik berpengaruh terhadap kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis. Sifat elektronik berhubungan dengan proses interaksi obat-reseptor dan juga kemampuan menembus membran, sedangkan sifat sterik menentukan keserasian dan kekuatan interaksi obat-reseptor. Perubahan sifat kimia tersebut akan berpengaruh pada aktivitas biologisnya. (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Untuk mendapatkan turunan piroksikam dengan aktivitas analgesik yang optimal, dilakukan modifikasi struktur piroksikam menjadi senyawa O-(4-bromobenzoil)piroksikam melalui reaksi asilasi dengan metode *Schotten-Baumann* yaitu dengan mereaksikan piroksikam dengan 4-bromobenzoil klorida dalam suasana basa. Pada penelitian ini sebagai katalis digunakan piridin. Sebab selain dapat mempercepat reaksi, piridin juga dapat mengikat HCL yang terbentuk selama reaksi.

Penambahan gugus benzen dan bromo pada senyawa induk diharapkan dapat meningkatkan sifat lipofilik, elektronik dan efek sterik

senyawa. Aktivitas biologis senyawa dipengaruhi oleh perubahan sifat fisika kimia dan diharapkan dapat menghasilkan efek analgesik yang lebih tinggi dibanding piroksikam. Sifat lipofilik tersebut berpengaruh pada kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis (distribusi senyawa), sifat elektronik akan mempengaruhi kekuatan ikatan obat-reseptor, sedangkan sifat sterik akan mempengaruhi keserasian dan kekuatan interaksi obat-reseptor (Siswandono & Soekardjo, 2000; Thomas, 2003).

Piroksikam secara teoritis dihitung menggunakan program komputer *Chem Office* mempunyai nilai Log P = 0,29 dan MW = 331,35, sedangkan O-(4-bromobenzoil)piroksikam mempunyai nilai Log P = 3,25;  $\sigma_{Br}$  = 0.23 dan MW = 514,35.



**Gambar 1.1.** Struktur molekul piroksikam dan O-(4-bromobenzoil)piroksikam (FI IV, 1995).

Hasil sintesis senyawa O-(4-bromobenzoil)piroksikam dilakukan uji organoleptis yang meliputi bentuk, bau dan warna. Selain itu juga dilakukan uji kemurnian senyawa ini dengan penentuan titik leleh menggunakan *melting point Apparatus* dan KLT (Kromatografi Lapis Tipis), dilanjutkan uji identifikasi struktur molekul hasil sintesis dengan spektrometer infra merah (IR), spektrofotometer ultraviolet (UV) dan spektrometer resonansi magnet inti ( $^1\text{H-NMR}$ ).

Hasil sintesis senyawa tersebut juga perlu dilakukan pengujian



terhadap aktivitas analgesiknya. Adapun berbagai macam uji aktivitas analgesik antara lain metode kimia, panas, fisik dan elektrik. Dalam pengujian aktivitas analgesik senyawa O-(4-bromobenzoil)piroksikam menggunakan metode stimulasi kimiawi (*Writhing test*), yaitu menggeliatnya mencit akibat konstriksi abdominal setelah pemberian bahan kimia penginduksi nyeri (Diyah et al., 2002). Metode *writhing test* ini sensitif, sederhana dan reproduibel untuk analgesik ringan (Glassman, 1971). Metode *writhing test* merupakan metode uji aktivitas yang memberikan hubungan bertingkat antara intensitas rangsangan nyeri dan dosis analgesik yang dibutuhkan untuk menahan rangsangan nyeri (Turner, 1965). Larutan penginduksi nyeri yang digunakan pada penelitian ini adalah asam asetat 0,60%. Asam asetat dipilih sebagai penginduksi nyeri karena harganya murah namun dapat memberikan hasil yang akurat. Sebagai hewan coba digunakan mencit (*Mus Musculus*) jantan dengan umur 2–3 bulan dan berat 20-35 gram. Mencit jantan digunakan karena tidak dipengaruhi oleh siklus estrus sehingga lebih mudah untuk dihomogenkan (Turner, 1965).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Apakah senyawa O-(4-bromobenzoil)piroksikam dapat disintesis dari piroksikam dengan 4-bromobenzoil klorida melalui reaksi asilasi?
2. Apakah senyawa O-(4-bromobenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibanding piroksikam ?

Adapun tujuan penelitian ini adalah :

1. Mendapatkan senyawa baru O-(4-bromobenzoil)piroksikam melalui reaksi asilasi antara piroksikam dengan 4-bromobenzoil klorida.
2. Menentukan aktivitas analgesik O-(4-bromobenzoil)piroksikam dan membandingkannya dengan aktivitas piroksikam.

Berdasarkan rumusan masalah di atas, hipotesis penelitian ini adalah:

1. Senyawa O-(4-bromobenzoil)piroksikam dapat disintesis dari piroksikam dan 4-bromobenzoil klorida melalui reaksi asilasi.
2. Senyawa O-(4-bromobenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik yang lebih besar dibanding piroksikam.

Manfaat dari penelitian ini, diharapkan dapat memberikan informasi tentang senyawa O-(4-bromobenzoil)piroksikam dan aktivitas analgesiknya, sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai calon obat analgesik baru dalam upaya peningkatan kesehatan masyarakat setelah dilakukan uji-uji lebih lanjut, seperti uji pre klinik (uji toksisitas akut, uji toksisitas sub akut, uji teratogenesis dan uji mutagenesis), uji klinik dan uji stabilitas.

